

ギナバ、ミミタケなどと呼ばれている。英語では、Angel's Wings とも呼ばれている。傘の色は白色で、柄はほとんどない。自生しているキノコで、栽培は行われていないが、栽培に関する研究報告はある。東北、北陸、中部地方を中心に自生のスギヒラタケを採取し食用としている。これまでに食中毒に関する報告はなかった。(参考:林野庁ホームページ)

「スギヒラタケ」または「*Pleurocybella porrigens*」で文献データベース等を検索したが、関連文献はきわめて少なかった。英語の文献は、スギヒラタケにレクチンが含まれているという文献¹⁾及びβ-ヒドロキシ-L-バリンが単離されたという文献²⁾のみで、いずれも著者は日本人である。前者は、1995年の群馬大の論文で、「キノコ抽出物中の赤血球凝集素および血液型特異性」に関するものである。1977年～1994年に採った833のキノコを試験し、422の抽出物(47.8%)にヒト赤血球の凝集能があった。スギヒラタケ(*Pleurocybella porrigens*)、クリタケ、スギタケの抽出物には抗H様凝集素(Anti-H-like agglutinins)が検出された。これらの抽出物は、ヒトのO型赤血球と強く凝集し、A型及びB型赤血球とは比較的弱かった。

JOISを用いて「スギヒラタケ」に関する日本語文献を検索した結果、12件ヒットしたが、そのうち11件は栽培法の開発に関するものであった。残りの1件は、スギヒラタケにステロールが含まれているという文献³⁾であった。

2. キノコの有毒成分について⁴⁾¹⁰⁾

「中毒百科」⁴⁾によれば、1993～1997年5年間の全国のキノコ中毒の発生は、件数、患者数共に甲信越以北が全体の7割を占め、その中でも新潟、山形が1位、2位であった。月別発生件数は、9月と10月が全体の9割以上を占めた。キノコの有毒成分量は、同じ種類のキノコでも土地や季節により、またキノコによって大きく異なる。

毒キノコによる中毒については資料により、症

状(細胞破壊、神経系障害、消化器系障害など)で分けている場合、有毒成分で分けている場合などがあるが、ここでは主な有毒成分によって分けた。

なお物質名の表記に関しては、psilocybin(シロシビン、サイロシビン)、psilocin(シロシン、サイロシン)、Muscimol(ムシモール、ムッシモール)、Gyromitrin(ジロミトリン、ギロミトリン)のように資料によって日本語表記が異なる場合がある。本報告書では、それぞれシロシビン、シロシン、ムシモール、ジロミトリンと表記した。

1) 環状ペプチド(アマニチン、ファロイジンなど) この物質を含有するキノコ例:タマゴテングタケ(*Amanita phalloides*)、ドクツルタケ(*Amanita virosa*)、シロタマゴテングタケ(*Amanita verna*)、コレラタケ(ドクアジロガサ:*Galerina fasciculata*)など。

キノコに含まれる環状ペプチドとしては、二環性のオクタペプチド類であるアマトキシニン類(α-, β-, γ-アマニチン、アマニンなど)、二環性のヘキサペプチド類であるファロトキシニン類(ファロイジン、ファロインなど)、単環性のヘキサペプチド類であるピロトキシニン類(viroidin, viroisinなど)等がある^{11,12)}。このうち、ヒトに致死的な毒性を有するものはアマトキシニン類である。

キノコ中毒による死亡の多くは、ドクツルタケ、タマゴテングタケ、シロタマゴテングタケなどアマトキシニンを含むキノコによるもので、これらはもっとも危険なキノコである。アマニチンによる中毒の致死率は約50%である。アマニチンは、肝臓でRNAポリメラーゼIIを阻害する。肝から血液へ、血液から肝へと循環し、RNAポリメラーゼが不活性化されて肝臓が修復不能な状態にまで破壊されていく。

症状は、食後6～24時間たってから遅れて現れ、その間に障害が進むので非常に危険である。主な症状は、激しい下痢、嘔吐、腹痛である。

症状にはいくつかの段階があり⁸⁾、症状が現れない最初の6~24時間の間に、毒素は肝臓や腎臓を侵す。次の約24時間に、激しい嘔吐、血の混じった下痢、重度の腹部痙攣が起こる。その後の約24時間、回復しているように見えることがあるが（入院した場合、患者は時々退院することもある）、再発して腎及び肝不全が起こり死亡することが多い。何度も再発することがある。

したがって、アマニチンを含むキノコを食べた疑いがある場合は、症状が現れるのを待ってはいはならない。

2) イボテン酸 (Ibotenic Acid)、ムシモール (Muscimol)

この物質を含有するキノコ例：ベニテングタケ (*Amanita muscaria*)、テングタケ (*Amanita pantherina*) など。

イボテン酸は構造的にグルタミン酸と似ており、中枢神経系のグルタミン酸受容体でアゴニストとして働く。イボテン酸は *in vivo* で脱炭酸してムシモールになると考えられている。ムシモールは、構造的にγ-アミノ酪酸 (GABA) と近く、GABA 受容体アゴニストとして働く。イボテン酸は、中枢神経系刺激作用があり、ムシモールは鎮静作用がある。

通常、症状発現は早く、食後30分~2時間以内に現れ、数時間続く。通常、吐き気や嘔吐がみられるが、主症状は中枢神経系への作用であり、錯乱、視力のゆがみ、妄想、痙攣などである。嗜眠状態も通常みられる。往々にして中枢神経系の抑制と刺激が混じって現れ、嗜眠から興奮、運動失調、弱い幻覚などが現れる。時には、昏睡や発作 (seizure) がみられる。消化器系の症状は強くはない。これらの症状には、イボテン酸やムシモール以外の物質も関与している可能性がある。

ベニテングタケやテングタケは食用ではないが、美味と言われ、うまみ成分はL-イボテン酸とL-トリコロミン酸である。トリコロミン酸は、イボテン酸の還元体であり、キシメジ科キシメジ属の

ハエトリシメジ (*Tricholoma muscarium* Kawamura:Hongo) の成分である。

3) シロシピン (Psilocybin)、シロシン (Psilocin)
この物質を含有するキノコ例：ヒカゲシビレタケ (*Psilocybe argentipes*)、オオシビレタケ (*Psilocybe subaeruginascens*)、センボンサイギョウガサ (*Panaeolus subbalteatus*)、アオゾメヒカゲタケ (*Copelandia cyanescens*)、ワライタケ (*Panaeolus papilionaceus*) など。

シロシピンやシロシンなどのインドール化合物は、幻覚作用を持つことが知られている。これらの物質を含むキノコは、南米などのある地域では宗教的儀式にも用いられる。シロシピンはシロシンのリン酸エステルで、シロシンは不安定であるがシロシピンは安定である。

症状の発現は通常1時間以内に現れ、4~6時間続く。作用は主に、精神的及び知覚的なものであり、成人ではこれらのキノコで死ぬことは稀である。嗜眠や昏睡がないのでイボテン酸中毒と区別できる。シロシピン中毒は小さな子どもでは重症になることがあり、摂取した量が多いと幻覚、発熱、痙攣、昏睡が起き、死亡例もある。

4) ムスカリン (Muscarine)

この物質を含有するキノコ例：アセタケ類 (*Inocybe spp.*)、カヤタケ類 (*Clitocybe spp.*)

ムスカリンは最初、ベニテングタケ (*Amanita muscaria*) で発見されたが、さまざまな種類のアセタケ類にもっと大量にみついている。いくつかの種類のカヤタケ類にもみられる。通常、食後15~30分以内に症状が現れる。症状は、唾液分泌過多、発汗、流涙、乳汁分泌 (妊娠女性) などで、これに加え重度の嘔吐と下痢がみられることもある。この他に、視力障害、不整脈、血圧低下、呼吸困難などが現れることがある。患者は通常、24時間以内に回復するが、重症の場合は呼吸不全で死亡することがある。解毒薬はアトロピンである。

5) ジロミトリン (Gyromitrin)

この物質を含有するキノコ例：シャグマアミガサタケ (*Gyromitra esculenta*)

ジロミトリンは、揮発性の高いヒドラジン誘導体である。胃内で速やかに加水分解されてアセトアルデヒドと N-メチル-N-ホルミルヒドラジン (MFH) になり、後者は徐々にモノメチルヒドラジン (MMH) に変わる。MMH は、ピリドキシンキナーゼを阻害し、GABA 合成など体内でピリドキシンが必要な酵素を阻害する。脳内での GABA 低下は、中枢神経系の興奮と痙攣を引き起こす。

MMH は、無色で反応性が高く、ロケット燃料や溶媒として工業用にも使われている。沸点が低いので (87°C)、キノコを摂取した場合だけでなく、料理中にもその蒸気を吸って中毒になる場合もある。フィンランドなど北欧では、適切に処理して毒抜きをすれば食べられるとしてシャグマアミガサタケが売られている。また缶詰として売られている場合もあるが、国によっては販売禁止になっている。毒抜きに失敗したキノコで時折中毒が起こっている。ジロミトリンを含むキノコでは、「安全」な用量と「致命的」な用量の境は非常に狭い⁸⁾。

症状は2~24 時間以内に現れ、嘔吐、吐き気、重症の下痢、頭痛や腹部不快などである。また、メトヘモグロビン血症、肝障害、溶血、腎不全が起きることもあり、死亡することもある。

6) オレラニン (Orellanine)

ある種のフウセンタケ属 (*Cortinarius*) のキノコに含まれる。外国の文献などにはオレラニンを含むキノコとして *Cortinarius orellanus* (webcap) の名前が出てくる。日本では報告がみられないが、ヨーロッパや米国では時々被害が起きている。

オレラニンは腎毒性を有する。オレラニンを含むキノコによる中毒では、症状の発現は非常に遅く (36 時間~3 週間、平均約 8 日)、患者は症状とキノコの摂取を関係づけられないこともある。

医師も腎不全の徴候が現れるまで診断できないことも多い。症状は、吐き気、嘔吐、嗜眠、食欲低下、頻尿、焼けるような渴き、頭痛、寒気や震え (通常、発熱はない)、腎不全の徴候などである。ラボ検査では、血中の尿素窒素やクレアチニンの上昇、尿検査では、血尿やタンパク尿などが見られる。

7) コプリン (Coprine)

この物質を含有するキノコ例：ヒトヨタケ (*Coprinus atramentarius*)、ホテイシメジ (*Clitocybe clavipes*)

コプリンはアミノ酸で、ヒト体内で1-アミノシクロプロパノールに代謝される。この物質はアセトアルデヒドデヒドロゲナーゼを阻害するため、アルコールと一緒に摂取するとアセトアルデヒドが蓄積してジスルフィラム反応を起こす。この物質の作用はキノコの摂取後約 72 時間も続く。症状は、顔面や首の紅潮、頻脈、血圧低下、不整脈、嘔吐、吐き気などである。

(※ジスルフィラム：アルコール依存症の治療に用いられる医薬品)

8) その他

i) 胃腸障害を起こすキノコ

キノコ中毒の中で数が最も多いのは、消化器系を刺激し、吐き気、嘔吐、下痢、腹痛といった消化器系症状を引き起こすものである。非常に多くの種類のキノコがある。日本で多いのは、ツキヨタケ (*Lampteromyces japonicus*)、クサウラベニタケ (*Rhodophyllus rhodopoli*)、カキシメジ (*Tricholoma ustale*)、ニガクリタケ (*Naematoloma fasciculare*) などである。通常、キノコを摂取したあと 20 分~4 時間で症状が現れる。重症の場合は入院することもあるが、通常は完全に回復する。

これらの有毒成分は明らかになっているものもあり、不明なものもある。今回の急性脳症多発事例においては、胃腸器障害は主症状ではないこと

から、ここでは詳細な説明は省略する。

ii) ドクササコ (*Clitocybe acromelalga* Ichimura)

ヤブシメジともいう。日本特産のキノコ(カヤタケ属)で、9~10月にかけて竹やぶなどに群生する。近畿、北陸、東北地方などに分布する。通常、摂取後3~7日してから症状が現れる。症状は、手足の先の発赤、膨張、こわばり感、しびれ、激痛などで、激痛は1ヶ月以上続く。

成分として、クリチジン、アクロメリン酸A、アクロメリン酸Bなどが単離されているが、上記のような独特の症状がどの成分によるものかは明らかでない。アクロメリン酸は、グルタミン酸アゴニストで、興奮性アミノ酸である。

iii) ヒダハタケ (*Paxillus involutus*)⁸⁾

東欧では消化器系症状を起こすキノコ中毒の原因となる例が多い。東欧ではこのキノコを料理に使っていたことがある。このキノコの主な有毒成分は、急性の免疫性溶血性貧血を起こす。主にこのキノコを長期間、特に病気の症状なしに摂取していた人達に溶血性貧血が起こっている。この毒素による中毒とは気づきにくく、特発性の免疫性溶血性貧血と診断されやすい。したがって、特に東欧の患者については、特発性の貧血がみられた場合、このキノコの摂取歴を質問することが重要である。

iv) *Amanita smithiana*⁸⁾

外見がマツタケと似ていて間違われる。医師がオレラニン中毒と間違うこともあるが、潜伏期間が4~11時間で、オレラニン中毒より短い。腎及び肝障害を起こす。

3. キシメジ科 (*Tricholomataceae*) のキノコによる被害事例

スギヒラタケはキシメジ科スギヒラタケ属のキノコであるが、これまでスギヒラタケによる中毒事例の報告はない。

キシメジ科のキノコに関しては、2001年に *New England Journal of Medicine* で発表された

フランスの中毒事例があり、その後同じ種のキノコでポーランドでも中毒が報告された。文献の概要は以下のとおりである。

1) フランスにおける *Tricholoma equestre* (キシメジ) 摂取による横紋筋融解症¹³⁾

1992~2000年に、12名(男性5名、女性7名)が多量の野生キノコ *Tricholoma equestre* を食べ、重症の横紋筋融解症を発症して3名が死亡した。寄生虫、細菌、ウィルス、菌類、免疫性疾患、毒素など他の要因はいずれも陰性であり、故意による中毒の証拠もなかったことから、キノコが横紋筋融解症の原因であるとの仮説に基づいた分析に焦点がしぼられた。これらのキノコは、フランス南西部の砂海岸で晩秋から真冬にかけてマツの木の下から収穫された。*Tricholoma equestre* は世界中に広く分布しており、*Tricholoma flavovirens* (キシメジ)ともよばれる。フランスでは“bidaou”または“canari”とよばれ、米国では“man on horseback”または“yellow-knight fungus”、日本では“shimokoshi”とよばれている。

被害者は、いずれもキノコを摂取して24~72時間後に疲労や筋肉痛を伴う筋脱力(特に脚上部)を訴えた。その後3~4日の間に脱力は悪化し、脚が硬直化し、尿が黒くなった。8名の患者では顔に紅斑が現れ、嘔吐はしないが軽い吐き気があり、おびただしい発汗がみられた。発熱はなく、5名には過呼吸がみられた。

この報告では、ヒトが摂取した量に相当するキノコ抽出物をマウスに投与し、横紋筋融解症発症を検討した。マウスにキシメジの抽出物(冷水抽出物、熱水抽出物、クロロホルム-メタノール抽出物、脱脂したクロロホルム-メタノール抽出物)を強制経口投与した。抽出物の用量は患者が摂取した量に相当する。いずれの抽出物を投与したマウスにおいても、血中のクレアチンキナーゼ量は、対照としてヒラタケ抽出物を与えた場合に比べて用量依存的に上がっていた。投与したマウスすべてで、頻呼吸や運動性の低下がみられ、時折下痢

もあった。また光学顕微鏡で筋繊維の組織崩壊がみとめられた。

これまでにキシメジ属のいくつかの種で代謝物（トリテルペン類、ステロール類、インドール類、アセチレン化合物）が単離されているが、その筋毒性は明らかでない。このキノコの黄色い色素も同定されているが、有毒とは考えにくい。4種類の抽出物すべてでクレアチンキナーゼレベルが上昇しマウスに毒性を示したことから、有毒物質は水でもクロロホルム-メタノールでも同じように抽出されるものと思われる。これについては明らかにしていかなければならない。

2) ポーランドでの *Tricholoma equestre* (キシメジ) による急性中毒¹⁴⁾

母親と息子が9日間連続して100~300グラムのキノコを摂取した。最後の摂取から48時間後、疲労、筋脱力、筋肉痛、食欲低下、軽い吐き気、ひどい発汗がみられた。血清中クレアチンキナーゼ活性は母親で最大18,150 U/Lであり、息子が最大48,136 U/Lであった。

3) ポーランドでの *Tricholoma equestre* (キシメジ) による5才児の急性中毒¹⁵⁾

5才の男児が4日間連続して300~400グラムのキノコを摂取した。症状は、呼吸療法を要する呼吸不全や筋脱力である。自力で座ることも立つこともできず、尿の滞留防止のため日に数回、膀胱への尿カテーテル挿入を必要とした。クレアチンキナーゼ活性は最大で306 U/Lだった。入院して12日後に回復した。大人と子供では臨床像が異なるとしている。

フランスの食品衛生安全局 (AFSSA) は、*Tricholoma equestre* 中毒事例に関する New England Journal of Medicine の論文¹³⁾の分析も含めこの種のキノコによる中毒について専門家に諮問し、その意見書が2003年10月に出されている。

る³⁹⁾。この中で、*Tricholoma equestre* などキノコの種、学名、一般名に混乱がみられるので、分類を再検討する必要があるとしている。また、このキノコを多量摂取した場合のリスクに関する情報や多量摂取を控えるようにとの広報を行うように勧告している。

(※文献13で、当該キノコの日本名が“shimokoshi”と記載されているが、日本でのシモコシの学名は *Tricholoma auratum* である。)

4. 腎障害がある人についての中毒事例

今回の急性脳症の多くは腎機能が低下している人に発症したことから、過去に類似した事例があるかどうかについて検討した。

1) スターフルーツ中毒

透析患者など腎不全の患者がスターフルーツを摂取したことにより、死亡も含む重症の中毒被害を生じた報告が数報出されている¹⁶⁻²⁰⁾。文献16 (ブラジル、1998) では、1996~1997年の6例の症例が報告されている。透析を受けている患者がスターフルーツあるいはそのジュースを摂取したところ、しゃっくりや嘔吐が現れ、睡眠障害などがみられた。重症の1例は、さらに意識障害、不随意運動、痙攣、頻脈、血圧低下などがみられ、死亡した。文献17 (台湾、2000) では、1989年から1998年にかけて合計20人のスターフルーツ又はジュースによる透析患者の急性神経障害患者を報告している。食べてから症状が出るまでの時間は2.5~14時間であった。このうち8人が死亡した。症状は主に神経筋症状で足の麻痺が15人、とまらないしゃっくりが12人、意識障害が10人、無力症が7人、呼吸困難が5人、皮膚の感覚異常が1人であった。意識障害患者のCTスキャンでは器質的変化はみられず、腰椎穿刺を行った5人の患者で脳脊髄液に大きな異常は見られなかった。白血球数はほとんどの場合正常であり、血清カリウム及びカルシウム濃度は正常範囲で高カリウム血症が原因とは考えられない。低酸素症は見られ

なかった。

文献 19 (ブラジル, 2003) 及び文献 20 (香港, 2003) でも尿毒症患者がスターフルーツを摂取した場合の中毒症例等が報告されているが、主な症状は、しゃっくり、嘔吐、意識障害、筋の無力、足の麻痺、不眠などであり、死亡することもある。文献 20 では、興奮性の神経毒が関わっている可能性があるが有毒成分は明らかでないとしている。

スターフルーツは、シュウ酸を含むことが知られている²¹⁾。台湾の Chen らのグループは、スターフルーツの摂取とシュウ酸塩による急性腎障害 (acute oxalate nephropathy) の関係について、Sprague-Dawley ラットを用いて検討している²²⁻²⁴⁾。ラットにスターフルーツジュースを腹腔内投与し、バルビツール酸で誘導した睡眠時間の長さや死亡をみたところ、投与したグループでは対照 (生理食塩水投与) やシュウ酸を除去したジュースを投与したグループに比べ、睡眠時間が長くなり、死亡数も多かった。

文献 16 及び 19 の著者で、最初に腎障害患者におけるスターフルーツ中毒事例について報告したブラジルの Neto が、これまで文献に発表された事例を表にまとめている²⁵⁾。Neto らは、未発表データでの動物を用いた興奮性神経毒の関与を示唆しており、また、未発表データではシュウ酸が原因物質の候補であるとの仮説を確認していないとしている。

※スターフルーツ：中国南部、台湾、インド、フィリピン、オーストラリア、中米、アフリカ、ブラジルなどで普通にみられる果物。そのままフレッシュジュースにしたり、加工したジュースにして飲む²⁵⁾。

2) ドーモイ酸

1987 年 11 月にカナダで、プリンスエドワード島からの貝 (ムラサキイガイ) を摂取した 145 人が消化器系及び神経系の中毒症状を呈し、4 名が死亡した²⁶⁻²⁹⁾。原因物質として、ドーモイ酸が検出された。貝が珪藻により毒化したものとみら

れている。貝の組織には、ドーモイ酸が 31~128 mg/100 g 含まれていた。症状が現れた患者のドーモイ酸摂取量は、60~290 mg ドーモイ酸/人と推定されている²⁹⁾。

主症状は嘔吐、腹痛、下痢などの消化器系症状であるが、記憶障害の患者も多くみられたことから記憶喪失性貝毒ともいわれている。ICU に入った患者は、発作 (seizures)、昏睡、呼吸器からの多量の分泌物、血圧不安定などがみられた²⁶⁾。

高齢者や腎臓障害がある人はハイリスクグループされている^{29,30)}。1987 年のカナダにおけるアウトブレイクで、ICU に入った 13 人の患者のうち 11 人、及び死亡者のすべてが 68 才以上であった²⁹⁾。

死亡した 3 人の脳の検査では、海馬と扁桃核に重度の損傷がみられた。

ドーモイ酸は、中枢神経伝達物質である L-グルタミン酸のアゴニストである。グルタミン酸受容体への結合力は、グルタミン酸よりはるかに強い。

5. シュウ酸塩 (oxalate) による中毒

前項の腎臓障害の患者におけるスターフルーツ中毒で、シュウ酸塩がスターフルーツに含まれることから中毒原因物質のひとつの候補とされている。シュウ酸塩を含む植物による中毒はこれまでたびたびみられている。シュウ酸塩には、可溶性のもの (シュウ酸ナトリウム、シュウ酸カリウムなど) と不溶性のもの (シュウ酸カルシウムなど) がある。可溶性シュウ酸塩を含む植物としては、カタバミ (カタバミ科)、ナガバギシギシ (タデ科)、スターフルーツなどがあり、不溶性シュウ酸塩を含む植物としては、サトイモ科の植物 (クワズイモ、ディフェンバキア、カラー、ポトスなど) がある^{4,21)}。

可溶性のシュウ酸塩は、体内に多量に入るとカルシウムと不溶性の塩を作り、低カルシウム血症を起こす。低カルシウム血症に伴うテタニー、痙攣、昏睡、腎障害、肝障害などを生じる。可溶性シュウ酸による家畜やヒツジなどの中毒例は多い。

ナガバギシギシ摂取によるヒトの死亡例もある。

シュウ酸カルシウム（不溶性シュウ酸塩）の場合、植物細胞内に針状結晶で存在するため、これを含む植物を摂取すると針状結晶が口腔内の粘膜に突き刺さったり刺激して、痛みや浮腫などを生じる。こうした植物は口に入れた時に刺激痛があるため、多量に摂取することはあまり考えられない。

6. キノコ中のシアンについて

ある種のキノコはシアンを生成することが知られている。新藤らの報告によれば³¹⁾、国産キノコでは斎藤らによってオオホウライタケ及びアマタケなどがシアンガスを発生することが報告されている（日本菌学会第26回大会及び第37回大会講演要旨集）。シアン含有量を詳細に調査した報告はこれまでなかったため、新藤らは市販キノコ21種52検体及び野生キノコ33種33検体中のシアン含量を分析した（この中にスギヒラタケは含まれていない）。その結果、計54種85検体のうち、18種44検体からシアンが検出された。市販キノコではニオウシメジ（ハラタケ目キシメジ科キシメジ属 *Tricholoma giganteum* Masse）で最も多くシアンが検出され（86~283 $\mu\text{g/g}$, n=11）、次いでマイタケ、シロアワビタケが多かった。分析した野生のキノコでは、1.0 $\mu\text{g/g}$ 以上のシアンを検出したものはなかった。ニオウシメジを加熱調理してもシアンはある程度残存した。シアンを検出したキノコは、キシメジ属やヒラタケ属が多かったが、同じ属であってもシアンを検出しないキノコもみられた。

スギヒラタケがシアンを生成するとの文献は見あたらなかった。

なお、シアンを生成する植物は数多いが、1例としてナイジェリアやタイなどで報告されているキャッサバ（トウダイグサ科）中毒がある³²⁻³⁶⁾。これはキャッサバ中に含まれるシアン配糖体のリナマリン（linamarin）からシアンが生成するものである。

考察

東北北陸等で多発した急性脳症事例については、各分野での検討が進められているところであり、学術文献等は現時点（2005年2月）ではまだ出ていない。得られる情報の多くは新聞記事である。今後、調査や研究が進みより詳しい状況や事実が明らかになるにつれて、これまで伝えられている情報と異なる事実が出てくる可能性は十分に考えられる。しかし、今回の事例のように不明な部分が多いと多く全容が明らかでない状況においては、確実ではなくてもそれぞれの時点で得られている情報や事実をもとに、仮説を組み立てながら原因を探っていくことも必要である。ただしその場合、新しい情報をできるだけ速やかにキャッチし随時仮説を見直すこと、ある時点において可能性が低いと考えられた仮説や意見でも完全に排除してしまわないことなどに留意する必要がある。範囲は広くとりながら、それぞれの時点でより可能性の高い仮説について検討していくことが重要であろう。

図1

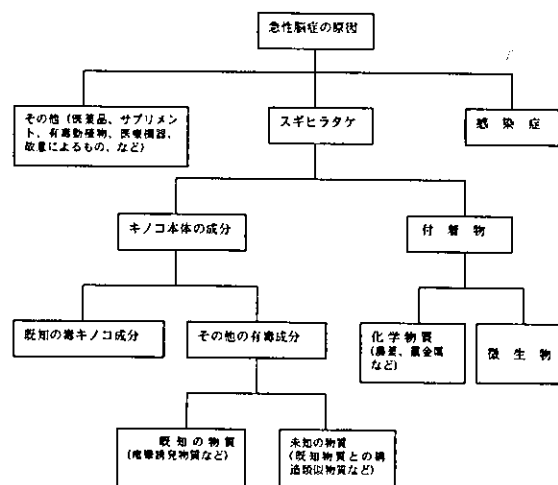


図1は、2004年の急性脳症多発事例の原因として考えられるものを模式化したものである。本分担研究では、スギヒラタケの成分もしくは付着物

なども含め、化学物質が関与していると仮定した場合の化学物質像について考察した。

新聞報道も含めこれまで得られている情報（確認されていないものも含まれている可能性がある）には、原因物質を推測するための手がかりがいくつかある。

- ・腎機能が低下している人に被害が多くみられる
- ・主症状は、痙攣、不随意運動、意識障害などである
- ・被害者の多くはスギヒラタケを摂取していた（→スギヒラタケの成分あるいは付着物が関与している可能性）
- ・スギヒラタケは栽培されておらず、自生（→栽培きのこには見られないような付着物（農薬、微生物など）の可能性もある）
- ・2004年はスギヒラタケが多くとれ、サイズも大きかった（→異常気象など何らかの原因で成分の量や構造に変化が生じた可能性）
- ・急性脳症の発症は、秋に東北や北陸地方などで発生した（→季節性や地域性がある）
- ・患者の多くはスギヒラタケをみそ汁や油いためにして食べていた（→熱に強い物質の可能性）

図1で、医薬品、サプリメント、医療機器などの可能性については、疫学調査等の結果を待たねばならないが、急性脳症発生の季節性や地域性からは考えにくい部分がある。キノコに農薬が付着している可能性については、使用実態に関する聞き取りや分析などの結果を待つことになる。スギヒラタケの成分が関係していると仮定した場合、腎機能が低下した人に被害が多くみられることから、腎排泄型の物質である可能性が考えられる。メカニズムは異なるが、腎毒性を有する物質についても関与の可能性はある。原因物質推定の手がかりとして重要と考えられるのは症状である。主症状（痙攣、不随意運動、意識障害など）から、痙攣を起こすような物質が関与している可能性（グルタミン酸受容体や GABA 受容体などに作用する物質など）が考えられる。

痙攣を起こす物質について

痙攣を起こす物質としては、有機リン剤、有機塩素剤、グルホシネートなどの農薬、医薬品、麻薬など多くの種類があるが^{37,38)}、ここでは天然成分を中心に考える。

神経性アミノ酸には、グルタミン酸やアスパラギン酸などの興奮性アミノ酸と、 γ -アミノ酪酸（GABA）やグリシンなどの抑制性アミノ酸がある。痙攣を起こす可能性のある物質としては、こうした神経性アミノ酸の受容体に作用する物質が考えられる。グルタミン酸受容体には、代謝型グルタミン酸受容体とイオンチャネル型グルタミン酸受容体があり、イオンチャネル型グルタミン酸受容体にはさらに、NMDA 受容体と非 NMDA 受容体（AMPA 受容体およびカイニン酸受容体）がある。イオンチャネル型グルタミン酸受容体アゴニストは興奮性アミノ酸であり、痙攣を起こす可能性がある。また、GABA_A 受容体アンタゴニストやグリシン受容体アンタゴニストなども痙攣を起こす可能性がある。こうした物質例としては以下のようなものがある。

i) 興奮性アミノ酸：

- ・グルタミン酸、アスパラギン酸、
- ・カイニン酸（回虫駆除剤）
- ・ドーモイ酸（貝毒）
- ・イボテン酸（ベニテングタケやテングタケの成分）
- ・アクロメリン酸（ドクササコの成分）

ii) GABA_A 受容体アンタゴニスト：

ニューキノロン系抗菌剤、ピクロトキシン、ピククリン、

ツジジョン（GABA_A 受容体モジュレーター、アブサンの原料であるニガヨモギ成分）

iii) グリシン受容体アンタゴニスト：ストリキニーネ

天然成分ではないが、ニューキノロン系抗菌剤（エノキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシンなど）は、GABA の受容体結合を阻害する。

ニューキノロン系抗菌剤は程度に差はあるが、単独投与でも痙攣を起こすことがある。非ステロイド性消炎鎮痛剤は、ニューキノロン系抗菌剤の結合阻害をさらに増強するため、併用禁忌になっている。ニューキノロン系抗菌剤の副作用として、横紋筋融解症がある。この他、農薬のグルホシネートは、グルタミン合成酵素と拮抗し、GABAが減少して痙攣を起こす。症状は、吐き気や嘔吐、その後、全身痙攣、振戦、意識障害、血圧低下などであり、腎排泄性の物質である。

キノコの有毒成分について

今回の急性脳症の原因として、スギヒラタケ中にこれまでごく微量含まれていた成分の含量が何らかの原因により増加した可能性も考えられる。急性脳症の主たる症状は、痙攣、不随意運動、意識障害などであり、嘔吐や下痢などの症状は多くないとされている。したがって、症状からは、環状ペプチド、シロシピンやシロピン、ムスカリン、コプリンや胃腸障害を起こす成分の原因物質としての可能性はさほど高くないと考えられる。毒キノコ成分の中で、痙攣を生じる物質としてはグルタミン酸受容体アゴニストで興奮性アミノ酸であるイボテン酸やアクロメリン酸などが考えられる。またジロミトリンは、体内でモノメチルヒドラジン(MMH)に変換し、消化器症状、痙攣、肝障害などを示す。ムシモールは、腎排泄型であるが、GABA_A 受容体アゴニストであり、神経抑制作用を示す物質である。オレラニンは腎毒性を有する。

原因物質として、これまで名前があがった物質に構造や性質が類似した物質や、既知の有毒成分の構造が一部変化した未知の物質である可能性も考えられる。もちろん、これまでにたまたま名前があがっていないだけの一般的な物質である可能性もある。フランスでのキシメジ科キノコによる中毒事例や腎障害患者におけるスターフルーツ中毒事例などは現在でも未だ原因が特定されておらず、こうした中毒事例の原因究明が困難な作業で

あることを示している。今回の急性脳症多発の原因が、2004年に特化した何らかの要因によるものであったり、原因物質の含量にキノコの個体差や地域差がある場合は、原因の特定がさらに困難になる。さまざまな関連分野の研究結果や国内外の関連情報を共有し原因解明に向けて継続的に連携をはかっていく体制が重要である。

参考資料：

- 1) Furukawa K, Ying R, Nakajima T, Matsuki T: Hemagglutinins in fungus extracts and their blood group specificity. *Exp Clin Immunogenet.* 12(4), 223-31, 1995.
- 2) Yasuo Aoyagi and Tatsuyuki Sugahara: β -hydroxy-L-valine from *Pleurocybella porrigens*, *Phytochemistry*, 27(10), 3306-3307, 1988.
- 3) 山崎雅永: 食用キノコの組織化学的研究 第18報 ムキタケ・スギヒラタケ子実体のステロール分布について, 山陽女子短期大学研究紀要, No. 21, 1-12, (1995/03)
- 4) 内藤裕史著、中毒百科 事例・病態・治療、改訂第2版、南江堂、2001
- 5) 中毒情報データベース (アマニタトキシン群、イボテン酸群、シロシピン群、コプリン群、ドクササコ)、日本中毒情報センター
- 6) 毒きのこデータベース・ホームページ、提供：横山和正、滋賀大学
(<http://www.sue.shiga-u.ac.jp/kinoko/kinoko0.htm>)
- 7) Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins Handbook · Bad Bug Book, Mushroom toxins, Center for Food Safety & Applied Nutrition (CFSAN), U.S. Food & Drug Administration (FDA)
- 8) North American Mycological Association (NAMA) 北米菌類協会 web ページ(February 2005)
(<http://namyco.org/toxicology/poisoning.html>)
- 9) eMedicine, Toxicity, Mushroom (Last update:

August 2,2004), eMedicine.com, Inc.

(<http://www.emedicine.com/med/topic1527.htm>, Feb 2005)

10) The Textbook of Primary and Acute Care Medicine, edited by Gideon Bosker, MD, FACEP, Editor-in-Chief of Emergency Medicine Reports. Hypertension-Consult.com

(<http://www.hypertension-consult.com/Secure/ClinicalTextbooks.htm>, Feb 2005)

11) Wieland T.: The toxic peptides from Amanita mushrooms.

Int J Pept Protein Res., 22(3), 257-76, 1983.

12) Cornell University: Poisonous Plants Informational Database, Toxic Agents in Plants: Polypeptide Toxins in Amanita Mushrooms

(<http://www.ansci.cornell.edu/plants/toxicagents/index.html>, Feb 2005)

13) Bedry, R. et al.: Wild-Mushroom Intoxication as a Cause of Rhabdomyolysis. The New England Journal of Medicine, 345 (11), 798-802, 2001.

14) Chodorowski Z, Waldman W, Sein Anand J.: Acute poisoning with Tricholoma equestre. Przegl Lek. 59(4-5), 386-7, 2002.

15) Chodorowski Z, Anand JS, Grass M.: Acute poisoning with Tricholoma equestre of five-year old child. Przegl Lek. 60(4), 309-10, 2003.

16) Neto MM, Robl F, Netto JC.: Intoxication by star fruit (*Averrhoa carambola*) in six dialysis patients? (Preliminary report), Nephrol Dial Transplant. 13(3), 570-2, 1998.

17) Chang JM, et al.: Fatal outcome after ingestion of star fruit (*Averrhoa carambola*) in uremic patients. Am J Kidney Dis., 35(2), 189-93, 2000.

18) Chang CT, et al.: Star fruit (*Averrhoa carambola*) intoxication: an important cause of

consciousness disturbance in patients with renal failure. Ren Fail. 24(3), 379-382, 2002.

19) Neto MM.: Intoxication by star fruit (*Averrhoa carambola*) in 32 uraemic patients: treatment and outcome. Nephrol Dial Transplant. 18(1), 120-125, 2003.

20) Tse KC,et al. : Star fruit intoxication in uraemic patients: case series and review of the literature. Intern Med J. 33(7), 314-316, 2003.

21) 中毒情報データベース (シュウ酸塩 (可溶性) を含む植物、シュウ酸塩 (不溶性) を含む植物)、日本中毒情報センター

22) Chen CL, et al.: Acute oxalate nephropathy after ingestion of star fruit. Am J Kidney Dis. 37(2):418-22, 2001.

23) Fang HC, et al. : Acute oxalate nephropathy induced by star fruit in rats. Am J Kidney Dis., 38(4):876-80, 2001.

24) Chen CL, et al.: Neurotoxic effects of carambola in rats: the role of oxalate. J Formos Med Assoc. 101(5), 337-341, 2002.

25) Star Fruit Intoxication in Uraemic Patients, Miguel Moyses Neto, MD

(<http://www.uninet.edu/cin2003/conf/mmoyses/mmoyses.html>, Feb 2005)

26) Perl TM, et al.: An outbreak of toxic encephalopathy caused by eating mussels contaminated with domoic acid. N Engl J Med., 21:322(25):1775-80, 1990.

27) Iverson F, Truelove J.: Toxicology and seafood toxins: domoic acid. Nat Toxins. 2(5), 334-9, 1994.

28) Jeffery B,et al.: Amnesic shellfish poison. Food Chem Toxicol. 42(4), 545-57, 2004.

29) IPCS(International Programme on Chemical Safety/WHO/UNEP/ILO) Poison Information Monograph (PIM) No.670

(<http://www.inchem.org/documents/pims/chem>

ical/pim670.htm, Feb 2005)

30) 米国カリフォルニア州 San Joaquin カウンティ公式HP 環境衛生部(EHD)

State Health Director advises consumers not to eat bivalve shellfish and the viscera or sardines, anchovies and crab from the southern California coast.

(http://www.co.san-joaquin.ca.us/EHD/General_Info/News_and_Health_Warnings/Articles/Oysters.htm, Feb 2005)

31) 新藤哲也ら：キノコ中のシアン含有量及び調理による消長，食品衛生学雑誌，40(1)，29-35，1999.

32) Akintonwa A, Tunwashe OL.: Fatal cyanide poisoning from cassava-based meal. Hum Exp Toxicol. 11(1):47-9, 1992.

33) Kamalu BP. : The adverse effects of long-term cassava (Manihot esculenta Crantz) consumption. Int J Food Sci Nutr. 46(1):65-93, 1995.

34) Ruangkanhasetr S, et al. : Cyanide poisoning, 2 cases report and treatment review. J Med Assoc Thai. 82 Suppl 1:S162-7, 1999.

35) Okafor PN, et al.: Occupational and dietary exposures of humans to cyanide poisoning from large-scale cassava processing and ingestion of cassava foods. Food Chem Toxicol. 40(7):1001-5, 2002.

36) eMedicine, Toxicity, Cyanide (Last update: November 1, 2004), eMedicine.com, Inc.

(<http://www.emedicine.com/emerg/topic118.htm>, Feb 2005)

37) 奥寺敬：痙攣発作・振戦・不随意運動，総合臨床 48(11)，2516-2519, 1999

38) 急性中毒の標準治療：痙攣対策，亀井徹正
(<http://web.jiho.co.jp/toxicol/keirentaisaku.pdf>, Feb 2005)

39) AFSSA: de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à une demande d'évaluation en terme de santé publique du risque éventuel lié à la consommation de Tricholome equestre, Maisons-Alfort, le 13 octobre 2003

(<http://www.afssa.fr/ftp/afssa/actu/autre2002sa285.pdf> Feb 2005)

厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書

東北北陸などでの急性脳症多発事例に関する研究事業

分担研究者 大橋教良 財団法人日本中毒情報センター常務理事

要旨 今回の東北北陸などでの急性脳症多発事例の初動体制の早期確立化に際して感染症サーベイランス体制が重要な役割を演じた。本事案は、当初、健康危機状態の原因が生物関連か化学物質関連かにわかに決めたい面があったが、感染症研究所と日本中毒情報センター双方の緊密な連携による情報交換が有用であった。脳症発生の覚知から速やかに複数機関が連携して情報を共有しつつ対策をとった結果、日本中毒情報センターのホームページなどで比較的早期から情報公開可能となり、市民の無用の混乱、不安の増長を抑えることができた。健康危機状態に適切に対処するためには、関連する諸機関の緊密な連携の下に情報交換を行い、対策をたてて、速やかに情報公開することが重要と思われるが、本事例の初動体制立ち上げのプロセスは、今後とも起こる可能性のある同種の健康危機状態、特にNBC関連の健康危機状態に対応する貴重な資料になると思われる。

A 研究目的

平成17年9月から10月にかけて東北から北陸地方にかけて原因不明の急性脳症が多発した。

健康危機状態の発生に際して迅速に初動体制が組めるかどうかは以後の対応上非常に重要であり、今回のこの脳症多発に際しての日本中毒情報センターの動きを検証し、原因が明らかになる以前の健康危機状態の初動体制のあり方について検討する。

B 研究方法

東北北陸地方を中心に多発した脳症患者の発生覚知から各専門家集団が初動を開始するまでの経過記録を、中毒情報センターの観点から時系列的に検討する。

(倫理的配慮)

本研究は患者の個人情報を検討するものではないので特別な倫理的配慮は必要としない

C 研究結果

今回の急性脳症発生以後の日本中毒情報センターを中心とした動きは以下のとおりである。

- 9月下旬から10月上旬にかけて、新潟県北部の医療機関から地元保健所に対して「比較的短期間のうちに言語障害、痙攣、意識障害などを呈する原因不明の脳症が発生している」という内容の第五類感染症の疑いの届けが出された。
- 10月13日 感染症サーベイランスの流れの中で厚生労働省が原因不明の脳症発生の情報を察知。
- 10月14日 夕方、厚生労働省より日本中毒情報センターに対して「痙攣を伴う謎の脳炎が新潟県で多発しているが化学物質の可能性はあるか？」との第1報があり、痙攣を起こす可能性のある化学物質の資料を提供した。
- 10月14日夜、厚生労働省より日本中毒情報センターに対して「患者は透析患者が多く、半数がスギモタセと称するきのこを食しているとの第2報があり、きのこ中毒関連の資料を提供した。
- 10月15日 厚生労働省より感染症と化学物質の両面から検討が必要とのことで現地への専門家の派遣の可能性に関して打診があった。
- 日本中毒情報センターが新潟県と連絡をとり、新潟県から専門家の派遣要請を受けた。
- 10月16日新潟県庁での第一回会議へ大橋教良(医師、日本中毒情報センター常務理事) 村田厚夫(医師、杏林大学助教授、日本中毒情報センター評議員)を派遣。
- 10月21日 新潟県庁で第二回会議があり村田厚夫(前出)、奥村徹(医師、順天堂大学講師、日本中毒情報センター評議員)を派遣。
- 10月24日 世界保健機構WHOのIPCS(International Program of chemical safety)から最初の問い合わせがあり、その後状況の報告に関して何度かやり取りを行った。
- 11月8日 患者数統計などをWHO/IPCSへ報告
- 11月16日 WHO/IPCSへ日本中毒情報センター公式レポート(英文)提出。
- 11月26日 WHO/IPCSへの公式レポート日本語版と英語版を日本中毒情報センターホームページに掲載(公式レポート日本語は版別添資料参照)
- 新潟県庁で行われた第1, 2回会議では、日本中毒情報センターとしては化学物質の観点から
 - 産業廃棄物の不法投棄
 - 古い鉱山などからの有害な廃液
 - 多くの患者が食していると報告されたキノコ関連の毒物
 - 農薬散布
 - 透析関連製品の汚染

6. 毒物散布によるテロリズム
などの可能性について意見を述べた。

D 考察

今回の東北北陸などで多発する急性脳症と思われる一群の症例は50例を超え、死亡率も30%近くになり、患者の分布も当初の新潟県のみならず秋田県から中国地方まで広がることが判明した。

「原因不明の脳症の多発」は市民の不安を増長することから速やかな原因解明と迅速な情報公開が不可欠である。健康危機管理の初動体制と言う観点から以下の点が重要と思われる。

1) 感染症サーベイランスの重要性

今回の一連の患者の存在は感染症サーベイランス体制の中で第五類感染症（原因不明の脳症）として判明した。NBC関連の健康危機には核爆発やサリン散布など事件の発生が誰の眼にも明らかな場合もあるが、今回の事例のように感染症か化学物質か何れとも決めがたく、有効な手段が打てないうちに被害が潜行する可能性がある。さらに今回の「きのこ」のように日常生活と密着しているものが関与した場合には、それを健康危機状態の原因と認識されにくいという問題がある。

すべての健康危機状態が今回の事例のように第五類感染症として察知されるものではないが、少なくとも日常的に感染症サーベイランス体制を機能させることは健康危機状態の早期発見の一手段として有用と思われる。

2) 感染症専門家と化学物質専門家の協力の重要性

感染症サーベイランスで察知された健康危機状態ではあるが、最初の報告症例からは感染症と何らかの毒物（化学物質）関連のどちらの可能性も否定できない（どちらの可能性も考えられる）ことから、感染症研究所と日本中毒情報センターの両機関が同時に情報収集、情報提供を開始し、当初より、考えられる原因に関する情報の共有化が関連機関どうし迅速に行われた。

テロあるいは偶発的な事故をとわず生物(bio)関連か化学(chemical)関連か、にわかに判定しがたい事例は今後も発生する可能性は非常に大きく、その際、感染症専門家チームと化学物質専門家チームが互いに連携をとりながら同時に、かつ速やかに情報収集、情報提供を行うことは非常に重要と思われる。

これは、NBCテロに迅速に対処するための「NB

Cテロ対処現地関連機関連携モデル」（平成13年1月22日付けで内閣官房NBCテロ対策会議幹事会）の趣旨にも通ずるものである。

3) 迅速な対応の重要性

感染症サーベイランスにより患者発生が正式に察知（10月13日）されてから比較的短時間のうちに現地新潟県で専門家を交えた対策会議が開催（10月16日）されている。さらに世界保健機構からの問い合わせ、およびそれに対する回答も1ヶ月以内に完了し、この間の状況を日本中毒情報センターのホームページで速やかに公表するなど、全体的に情報のやり取り情報公開は迅速に行われていたものと考えられる。

どのような健康危機事案であっても最終的に結論が出るまでにある程度時間がかかることは当然であるが、時間はかかるとしても、すでに現時点で考えられる対応処置を速やかに情報公開することが市民の無用の不安を抑制する際に非常に重要なことである。

E 結論

1) 今回の東北北陸などでの急性脳症多発事例の初動体制の早期確立化に際して感染症サーベイランス体制が重要な役割を演じた。

2) 健康危機状態の原因が生物関連か化学物質関連かにわかに決めがたい事案に対して、感染症研究所と日本中毒情報センター双方が緊密な連携による情報交換が有用であった。

3) 脳症発生の覚知から速やかに複数機関が連携して情報を共有しつつ対策をとった結果、日本中毒情報センターのホームページなどで比較的早期から情報公開可能となり、市民の無用の混乱、不安の増長を抑えることができた。

4) 本事案の経験は今後発生する可能性のある同種の健康危機状態に対応する際の良いシミュレーションになったと考えられる。

F 健康危険情報 なし

G 研究発表

学会発表

以上の内容は平成17年2月5日第19回日本中毒学会東日本地方会（品川コンファランスホール、東京）にて報告済み

H 知的財産権の出願 なし

日本北西部における急性脳症の現況

厚生労働省は、2004年10月14日、新潟県より、同県村上市（2002年人口81,861）在住の慢性腎不全で透析を受けている高齢者に原因不明の脳症が多発（アウトブレイク）しているとの報告を受けた。さらに、小出地区より同様の症例がみられ、新潟県の最初の報告では村上地区9名、小出地区2名の計11名の患者が9月27日から10月12日までの間に発生したとされた。平均年齢は71才（53才から89才）、7名は女性で9名は腎機能障害がもともとあり、患者の半分以上が維持透析を受けていた。

新潟県の報告を受けて厚生労働省では、直ちに財団法人日本中毒情報センターに対して本アウトブレイクの原因究明に向けて厚生労働省及び新潟県への協力を要請した。日本中毒情報センターでは、大橋医師と村田医師を新潟県に派遣し、10月16日の県による緊急対策会議に参加させた。10月21日には、村田医師と奥村医師が同センターより派遣され、二回目の緊急対策会議に出席、関係者と意見交換した。

臨床的な特徴

患者らは、ふらふらする感じ、全身倦怠感、歩行困難を前駆症状として訴えていた。しかし、嘔吐や下痢の様な消化器症状はみられなかった。こうした前駆症状の後、数日して振戦様の不随意運動、ミオクローヌスが出現し、24時間以内に治療困難な痙攣重積状態に至っていた。中枢神経系の感染症を疑わせる熱発や頭痛、項部硬直は殆どの例で見られず、患者に共通する主な症状は、痙攣と軽度の意識障害のみであった。患者の半数以上は痙攣のコントロールの為、鎮静や筋弛緩薬の投与を受け、気管挿管され人工呼吸管理下におかれた。一人の患者は入院後透析を導入した。4名は1週間以内に多臓器不全で死亡した。1人は退院し、残りの6名は未だ入院中である。

脳脊髄液では蛋白細胞解離が見られ、細菌、ウイルス感染の証拠は見られておらず、日本脳炎、西ナイル熱、デング熱、サイトメガロ、水痘・帯状疱疹、単純ヘルペスの各ウイルスは、PCR法でも認められなかった。血清、脳脊髄液の血清学的な検査の結果はまだでない。

頭部CTやMRIでも、特徴的な共通する所見は得られず、脳症か脳炎かの手がかりも得られていない。

謎を解く手がかり

最近では、スギヒラタケ (*Pleurocybella porrigens*) というキノコの一つが原因物質として疑われている。このキノコは野生のキノコで古くからこの地方では、様々な調理法で一般的に食されてきたものである。今まで、毒を含んでいるという報告や食中毒を起こしたという報告も無い。全症例において頻度や量の違いこそあれ、スギヒラタケの摂食歴があった。スギヒラタケと本脳症との決定的な疫学上の証拠は、現在のところ無い。

他県への広がり

このアウトブレイクは、9月から10月にかけて秋田、山形、福島県でも見つかった。今回のアウトブレイクの最初の症例は秋田県の症例であることがわかり、この患者は9月半ばに発症し既に亡くなっていた。この患者は既往に腎機能障害を持っており、維持透析を受けていた。患者は、痙攣を起こし、意識障害を来す前に、キノコ（スギヒラタケかどうかは不明）を食していた。

原因がキノコの毒成分である可能性

急性キノコ中毒に関して言えば、全てのキノコは何らかの毒成分を持っているものと考えられている。しかし、スギヒラタケは、日本で食用されている最も一般的なキノコのひとつで今まで急性中毒の報告は無い。

スギヒラダケに含まれるレクチンや糖タンパクのいくつかの種類が血液凝固を起こす。しかし、欧米の研究報告ではこれらのレクチンが致死的な中毒を起こす事は知られていない。

ウイルスが脳症の原因とされることは多いが、今回の例では複雑である。キノコに含まれる既知の中毒物質以外に尿中に排泄される物質があるのかも知れない。

脳症を起こしうる物質は、以下の通りである。即ち、シロシピン、イボテン酸、オレラニン、ジロミトリンである。

キノコの味覚、香りの成分としてイボテン酸とその誘導体、tricholomic acid があり、それらを主成分とするキノコも知られている。スギヒラダケは、本来の性質を変え、毒性を持つようになったのかも知れない。

イボテン酸を多く摂取すると脱炭酸され、神経毒性を持ったムシモールとなる。オレラニンは、腎毒性があるが、*Cortinarius pseudosalor* にしか含有されていないとされる。*Gyromitra esculenta* (アマガサタケ) に含まれるジロミトリンは水溶性の毒素である。しかし、これらの種類のキノコがこの地域に生息していることは確認されていない。

神経毒性、痙攣

ジロミチンは胃の中で急速に分解され、アセトアルデヒドとN-methyl-N-formyl-hydrazineとなり、さらにゆっくり加水分解されモノメチルヒドラジン (MMH) となる。MMHに曝露されると、イソニアジドと同じく、ピリドキシナーゼを阻害する事により機能的にピリドキシン欠乏状態を来す。ピリドキシナーゼの阻害は、グルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD) を含む多くの酵素段階の基本的な補助因子であるピリドキサルリン酸の産生を阻害する事になる。

γアミノブチル酸 (GABA) など脳の抑制系神経伝達物質は、興奮系神経伝達物質であるグルタミン酸から GAD によって生成される。MMH は、直接的に GAD を阻害する。その結果、抑制系の神経伝達物質である GABA が不足する事により、痙攣が起こる。GABA 代謝に影響するいくつかの物質と痙攣や脳症との関連は、まだ、可能性の段階でしかない。

原因不明の脳症の発症報告数（2004年11月8日時点）

県名	患者の数	既に腎障害があつた患者の数	スギヒラタケを食べていた患者の数	死亡者の数
秋田県	23	20	21	6
新潟県	15	10	15	5
山形県	7	5	4	3
福島県	2	2	2	0
福井県	1	1	1	1
石川県	1	1	1	0
宮城県	1	1	1	0
岐阜県	1	0	1	0
合計	51	40	46	15

結 語

我々は、日本で採られたキノコに含まれる、急激な重症の脳症を起こしうるあらゆる種類の毒素を未だ原因として絞り込むことができていない。また、我々は、キノコの種の突然変異の可能性も否定しない。現在、新潟県、秋田県を含む北日本全域からスギヒラタケを収集し、脳症を起こしうる物質が含有されていないかを分析予定である。

編 集

村田 厚夫 財団法人日本中毒情報センター 評議員、杏林大学医学部救急医学助教授
 中田 義隆 財団法人日本中毒情報センター 理事長
 吉岡 敏治 財団法人日本中毒情報センター 専務理事
 大橋 教良 財団法人日本中毒情報センター 常務理事
 奥村 徹 財団法人日本中毒情報センター 評議員、順天堂大学医学部救急・災害医学講師
 黒木由美子 財団法人日本中毒情報センター つくば中毒110番施設長
 遠藤 容子 財団法人日本中毒情報センター 大阪中毒110番施設長
 岡部 信彦 国立感染症研究所 感染症情報センター センター長

連絡先

黒木 由美子
 茨城県つくば天久保1?2
 財団法人日本中毒情報センター
 E-mail: head-jpic@j-poison-ic.or.jp

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

分担研究報告書

東北北陸等での急性脳症多発事例にかかる研究

分担研究者 下条文武 新潟大学医歯学総合病院第二内科 教授

協力研究者 成田一衛 新潟大学医歯学総合研究科腎・膠原病内科 助教授

研究要旨 本研究は、腎不全患者に多発している急性脳症の原因を特定し、その機序を解明することを目的として開始された。申請者らは今年急性脳症が腎不全患者に集中的に発症することを重要視し、いち早く臨床症状についての情報収集を行い、その結果を本年11月5日に報告した（第34回日本腎臓学会東部学術大会、東京）。

本研究における調査から、本急性脳症発症には前提条件として腎不全状態が必要であり、スギヒラタケ摂取との関連について検討を進めなければならないことが分かった。そこで、本分担研究では、さらに本急性脳症の臨床像を明らかにするため、症例毎の経過を含めて詳細に調査を行った。腎不全がどのようにこの脳症の発症過程に影響しているのか、スギヒラタケのどの成分が脳症発症の直接原因なのか、など今なお未解決の問題を残しているが、本調査により、この急性脳症の臨床像を明確に示すことができた。

A. 研究目的

平成16年10月・11月にかけて、主に秋田、山形、新潟県などの本州日本海側の東北・北陸地方において、原因不明の脳症が多発していることが報告された。申請者らは、この脳症が腎不全患者に多発することを重視し、後述の方法で情報を収集した。その結果、本脳症の発症には、前提条件として腎不全状態の症例が大多数を占め、かつスギヒラタケと呼ばれる食用野生キノコ（一般名：Pleurocybella porrigens）の摂取との関連が疑わしいことが判明した。

そこで本分担研究では、腎不全患者に多発している急性脳症の原因を特定し、その機序を解明するために前提として必要となる、この急性脳症の臨床像を明確にすることを目的とした。

B. 研究方法

腎不全患者（透析治療中ならびに非透析の腎不全患者）に集中発症している急性脳症については、過去に全く報告がなく、申請者はまず、2004年10月22日に日本腎臓学会ホームページを介して情報提供を募った。その結果、57件の情報が寄せられ、これらの症例についてさらに詳細に臨床情報を聴取し、後述の臨床像が明らかとなった。

一方、この前段階的な調査でスギヒラタケ

摂取との関連が疑われたため、発症地域の9カ所の透析関連施設において、524名の透析患者に対してスギヒラタケ摂取について聞き取り調査を行い、脳症発症とスギヒラタケ摂取との関連性を統計学的に推計した。

さらにそれぞれの発症例の経過について、可能な限り詳細な臨床情報を収集し、スギヒラタケ摂取から発症までの時間、初発症状、内服薬、透析膜、発症後の典型的な神経症状等の推移、予後、画像所見、ならびに血液透析療法や、血漿交換療法が、本急性脳症に対して有効か否かについて調査した。

（倫理面への配慮）

臨床材料、臨床情報の取り扱いに関しては、個人情報の保護に十分な配慮が必要であり、申請者らは臨床情報の研究利用については、十分な注意を払って行った。臨床情報は個人識別情報や個々のデータを公表することはなく、問題はないと判断した。

C. 研究結果

1. 臨床像 情報提供57件中、この一連の急性脳症と考えられるものは52例だった。そのうち死亡症例は15例（致死率29%）と高頻度であり、2004年11月5日時点で、なお呼吸管理されている患者もあり、極めて深刻な状態で

あることが判明した。

なお、興味深いことに、昨年以前の発症者2名の情報を得たが、いずれも東北・北陸地方に住む60代の女性で、安定した透析治療中の症例であった。

一名は2003年9月、スギヒラタケを食べた数日後にふらつきなどの症状が出現して入院し数日後に回復した。2004年にも9月にスギヒラタケを食べたところ、数日後に全身痙攣など以前よりも重篤な症状が出現し、現在も入院治療中であった。もう一例は1997年10月にスギヒラタケを食用し、10日後に意識障害が悪化して死亡した。今年集中発症した急性脳症とほぼ同様の経過であった。

本年発症の52件がスギヒラタケ関連の脳症と考えられたが、その平均年齢は68.5歳、摂取後平均約8日で神経症状が発症していた。家族内発症例はなかった。

一方、発症地域の9透析施設の協力で、計524名の患者のスギヒラタケ採取状況を調査した結果、今年スギヒラタケを食べた患者は278名で、そのうち発症者は12名(4.3%)であった。スギヒラタケ摂取歴の無い患者には、一例も発症者が無く、統計学的にスギヒラタケ摂取と脳症発症の関連は有意であった($P = 0.0006$)。一方、食べた量と発症率は関係ないようであった。

典型例の経過は、スギヒラタケ摂取後数日で、運動失調もしくはミオクローヌス様の神経症状が発症し、軽症例では無治療で軽快するが、重症例ではその後急速に全身痙攣へと進行していた。多くは抗痙攣薬などが使われ神経症状は消失・軽快するが、重積発作から死亡する症例もあった(*Gejyo F et al. Kidney Int, 2005 in press*)。

血液、生化学所見では、特異的な所見は無く、髄液所見も軽度の蛋白増加を認めるのみであった。透析症例に見られるアルミニウム脳症や、他の薬剤起因性脳症を示唆する病歴や検査所見は、皆無であった。

脳CTやMRIでは、特徴的な所見は認められず、重症例・死亡例では末期に脳浮腫を認めるのみであった。

特定の透析膜、内服薬との関連は無いと考えられた。特異的な治療法はなく、抗痙攣薬などが症状に応じて投与された。頻回の血液透析や血漿交換療法が行われたが、脳症に対しては無効であった。

いずれにしても、腎臓疾患を有する患者はスギヒラタケの摂取を避けるべきと考え、警

告を発した。

D 考察

本研究により、この急性脳症の臨床像がある程度明らかにすることが出来た。この急性脳症を、キノコ中毒として位置づけた場合、全く消化器症状を呈さないこと、および接種後数日してから発症することは、特異的である。このような経過をとるキノコ中毒は、調べ得た範囲では、いままで全く報告はなく、新しい脳症として位置づけるのが妥当かもしれない。

本急性脳症に関する一連の報道がなされ、かつスギヒラタケの採取シーズンが終わった後は、新しい発症の報告は皆無であり、この事実も間接的にスギヒラタケ犯人説を裏付けるものである。

また、腎不全症例に多発したという点では尿毒症性脳症との異同を明らかにする必要もある。この点については、発症者に対して頻回の透析治療が無効であったこと、病状の安定した維持透析患者や腎不全保存期の症例に発症したことなどから、本症と尿毒症性脳症とは、明らかに異なる病態であると考えられる。

スギヒラタケのどの成分が原因なのか？今年スギヒラタケが豊作で採取時期が早かったが、なぜ今年集中的に多発したのか？なぜ一部の透析患者にのみ発症するのか？など、多くの疑問が残されており、今後の動物モデルなどの解析が必要である。

E. 結論

平成16年10月?11月にかけて、主に秋田、山形、新潟県などの本州日本海側の東北・北陸地方に多発した急性脳症は、腎機能障害を有する症例において多発し、スギヒラタケ摂取が原因であり、スギヒラタケを摂取した透析患者の約4%程度に発症し、致死率は約30%であった。

腎不全に伴う尿毒症性脳症とは明らかに異なり、キノコ中毒としても前例が無い。新しい急性脳症として位置づけるべきである。

スギヒラタケのどの成分が直接の原因なのかは現在も不明であり、今後の解析が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Gejyo F, Homma N, Higuchi N, Ataka K, Teramura T, Alchi B, Suzuki Y, Nishi S, Narita I. A Novel Type of Encephalopathy Associated with Mushroom Sughiratake Ingestion in Patients with Chronic Kidney Diseases. *Kidney International* 2005, in press

2. 学会発表

(1) 下条文武、西慎一、成田一衛、Alchi Bassam. 日本腎臓学会によるスギヒラタケ脳症の調査結果?中間報告?. 第34回日本腎臓学会東部学術大会 2004年11月5日、東京

(2) 成田一衛、下条文武. 腎不全患者に多発したスギヒラタケ脳症の臨床像. 2005年HDF研究会 2005年2月20日、新潟

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル	書籍全体の 編集者氏名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Gejyo F, Homma N, Higuchi N, Ataka K, Teramura T, Alchi B, Suzuki Y, Nishi S, Narita I	A Novel Type of Encephalopathy Associated with Mushroom Sughiratake Ingestion in Patients with Chronic	Kidney Internatio nal	in press		2005